

下熱鎮痛抗炎症薬並びにAdenyI系化合物の薬物相互作用に関する薬理学的研究

著者	池田 實
号	161
発行年	1977
URL	http://hdl.handle.net/10097/15590

氏 名（本 籍）
いけ 池 だ 田 まこと 實

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 1 6 1 号

学位授与年月日 昭和 5 3 年 3 月 8 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 下熱鎮痛抗炎症薬並びに Adenyl 系化合物の薬物相互作用に関する薬理学的研究

（主 査）

論文審査委員 教授 小 澤 光 教授 岡 野 定 輔

教授 鶴 藤 丞

論 文 内 容 要 旨

薬物の併用は、疾病の治療に有利であるばかりでなく、有害反応の面でも影響を及ぼし、治療目的に相反する事例の発見をみることもあり、近年来、大きく取り上げられている。

本来薬物には、一つの薬効のみをもつものは少なく、副作用の面でも、個々それぞれにかなりの相異点をもつもので、併用にあたっては十分慎重に巧みに使いわけの必要がある。そのためには数多くの基礎的ならびに臨床上の成績を集積し、整理し、分析し、その情報を臨床の場に還元することも大切である。また、逆に臨床から基礎への検索も重要と考える。

本研究は、このような観点からの組織的研究の一端として計画されたもので、臨床的併用の可能性を、基礎的に薬理学的立場にもどして検討しようと意図したものである。

第Ⅰ編では、主として取り扱った新しい抗炎症薬である naproxen (Nap) の抗炎症作用をまず検討し、続いて各種の非ステロイド系抗炎症薬（非ス系抗炎症薬；狭義）の相互間での併用効果を検索し、配合例の指標を試みた。

第Ⅱ編においては、比較的に毒性の弱い adenyI 系化合物と各種の薬物を併用して、薬用量の減量化の示唆を得ることを目的として各種の実験を試みた。

なお、併用効果は主として Gaddum の図式を用いて比較した。

1. 非ステロイド系抗炎症薬の薬物相互作用

主として用いた Nap そのものの抗炎症作用について、まず、ラットを用いて carrageenin 浮腫法、肉芽腫法、adjuvant arthritis で検討したが、Nap は、非ス系抗炎症薬として最も代表的な indomethacin (Ind) あるいは phenylbutazone (Phe) に匹敵する効力を有し、さらに、ラットの胃潰瘍形成の危険性も aspirin や Ind より弱く、臨床での有用性が期待された。

次に Phe と aminopyrine (Ami) の組み合わせである臨床における実際例から、Nap をはじめ代表的非ス系抗炎症薬である Ind、Phe あるいは主に下熱鎮痛薬として用いられている Ami などを相互に組み合わせ、血管透過性抑制作用、鎮痛作用、下熱作用、急性毒性試験などで併用による効果を検討した。

血管透過性抑制試験では Whittle の方法に準じ、マウスを用いて実施したが（用いた色素は 4 % pontamine sky blue 6B 0.1 ml / 個体、発炎物質は 0.4 % acetic acid 0.4 ml / 個体である）、Ind + Phe、Nap + Ind、Nap + Ami での 2 剤併用では相加的な傾向がうかがわれた。

また、非ス系抗炎症薬は、通例、鎮痛作用、下熱作用を併せもつことが多いことから、この面でも検討を加えた。

鎮痛作用では、マウスを用いた Koster 法に従い、0.6 % acetic acid 0.1 ml / 10 g 体重を発痛物質として用いた。

Ami に対して Nap, Ind, Phe などの併用, または Ind + Phe, Nap + Phe などでの併用を検討したところ, 前者の組み合わせ群では, 相乗的な併用効果の傾向がみられ, 後者の群では相加的な傾向であった。ことに Nap + Ami では相乗的傾向が著しかった。

マウス正常体温降下作用では, Ami に Nap, Ind, Phe をそれぞれ併用して試みたが, 相加的傾向を認めた。さらに Nap + Ami でラット adjuvant の初期発熱を利用して下熱作用を検討したところ, 併用効果は相加的であり, 持続性が加味された結果を得た。このことは Nap の抗 adjuvant 作用が併用によっても十分に効果が発揮されるものと理解した。

以上の実験で, Nap + Ami の併用が, ことに鎮痛作用においては, 臨床上用いられている組み合わせの Phe + Ami に比べて優れており, さらに adjuvant 発熱に対しても望ましい結果が認められたので, 鎮痛作用の面での安全域の比較を行うべく, マウスの急性毒性を Nap + Ami, Ind + Ami, Phe + Ami で検討したところ, 毒性はいずれの組み合わせでも併用により減弱される傾向がみられたが, Nap + Ami で著しく, 安全係数も Nap + Ami = 49.6, Ind + Ami = 11.1, Phe + Ami = 5.8 と Nap + Ami でその値が大きく, 安全性の面でも優れた併用例と考えられた。

2. Adenyl 系化合物と各種薬物との薬物相互作用

Adenosine (Ado) および adenosine triphosphate (ATP) は, 冠血管拡張薬あるいは代謝改善薬として臨床に供されているが, 単独で用いられることはまれであり, なんらかの方法で併用がなされている。近年, 難聴, SMON, 神経脊髄症の治療あるいは心機能改善などで ATP などの大量投与が行われる傾向にある。しかし, 併用される薬物との関連性については明らかでなく, このことは, これら adenyl 系化合物が, 比較的に毒性や副作用が弱く, 緩和な作用をもつ薬物であることによるのかも知れない。

そこで, 第Ⅱ編においては, adenyl 系化合物と各種薬物との併用実験を行い, adenyl 系化合物がどのような併用効果を示すものか, さらには他の薬物の薬用量の減量化に期待をもてるかどうかについて検索を試みている。

1) まず各種の催眠薬によるマウス睡眠時間におよぼす Ado など一連の nucleotide および nucleoside の併用効果を検討したところ, adenyl 系化合物, 特に Ado, adenosine 2'-monophosphate (2' AMP), adenosine 3'-monophosphate (3' AMP) が, その他のものに比べて著明な協力効果を示し, 40~50 mg/kg s.c. で約 2 倍程度の睡眠時間の延長を認めた。

そこでこの効果が催眠薬の脳内濃度と, どのような関係があるのか, 催眠薬として thiopental (Thio) を用い, adenyl 系化合物として Ado, 3' AMP を用いて検討を加えたところ, Ado, 3' AMP はいずれもマウス脳内の Thio 滞留時間を著しく延長し, この結果は睡眠時間延長作用の結果とほぼ相関していた。その他肝・血中濃度でも検討したが, 併用による影響は認められな

かった。

2) 抗 Parkinson 薬として用いられる L-dopa を用い、Ado, 2' AMP, 3' AMP などの併用効果をマウス自発運動量（光束法）で検討したところ、2' AMP は著明に L-dopa の効果を増強し、自発運動量を増加せしめた。しかし Ado, 3' AMP ではこの効果は認められなかった。また、この 2' AMP の併用効果が脳内 monamine (MA) 濃度変化に関連するか否かを知るため、マウス脳内 MA 濃度を測定したが、2' AMP の併用によって脳内 noradrenaline, dopamine, serotonin 濃度のいずれも変化が認められなかった。そこで、次に、運動機能に関与する黒質 neuron 活動についてネコを用いて、電気生理的に検索を加えたが、その結果、2' AMP と L-dopa の併用で、黒質単一 neuron の自発発火活動の著明な増加が認められ、sample 数 2000 個を用い、mean rate で比較すると、薬物投与前で 20.8/sec であるのに対し、2' AMP + L-dopa 投与で 60.6/sec と増加がみられた。

これらの成績から、L-dopa に 2' AMP を前処理することによるマウスの自発運動量の増加は、脳内 MA と関係はなく、黒質における dopamine 感受性が亢進された結果にもとずいてもたらされるものと推測した。

3) 下熱鎮痛薬 Ami と強力鎮痛薬 morphine hydrochloride (Mor-HCl) を用い、前者では正常体温降下作用、下熱作用、鎮痛作用（酢酸法、熱板法）において、後者では鎮痛作用（圧刺激法）において、adenyl 系化合物、特に 2' AMP, 3' AMP を併用し検討を加えた。

2' AMP, 3' AMP は、それ自体も Ami と同程度の作用を有しており、いずれの項目においても併用効果は、協力作用を認めた。

また、Mor-HCl との併用では 3' AMP で併用効果が著しく、2' AMP では弱かった。

4) 中枢興奮薬である bemegride に対しては、Ado, 2'(3) AMP あるいは adenosine 5'-monophosphate を併用し、bemegride 投与によって発現するマウスの全身けいれんにおよぼす影響を検討したが、いずれも bemegride の効果を増強し、けいれんを助長し、死亡率も高める結果が得られた。

総 括

以上の結果から次の結論を得た。

1) 非ス系抗炎症薬である Nap は、それ自体優れた抗炎症作用、鎮痛作用、下熱作用を有し、かつ胃粘膜に対する副作用の少ない薬物であること、また Ami と併用した場合に、鎮痛下熱作用の面で、従来より臨床に供されている Phe + Ami (Irgapyrine®) に優る併用効果が認められ、さらに毒性も軽減されることが明らかとなり、臨床上期待される結果を得た。

2) Ado, 2' AMP, 3' AMP ではいずれも中枢抑制的な作用を示すものでありながら、他薬物と併用した場合には、必ずしも中枢抑制的な併用効果を示すものではなく、中枢抑制薬に対し

ても、中枢興奮薬に対しても、それぞれの作用を増強することが明らかになった。

さらに 2'AMP のみが L-dopa の効果を増強し、3'AMP のみが Mor-HCl の作用を増強し、Ado では作用が認められないなど、いずれも化学構造的には近縁のものでありながら、併用効果の上で微妙な差がみられ、adenyl 系化合物がおしなべて、生体内で Ado に変化して効果を発揮するということを否定しているように考えられた。

これらのことから、薬物の併用により、薬用量の減量化、ひいては毒性などの軽減が期待され、と同時に adenyl 系化合物の如く、比較的毒性が弱く、かつ緩和な作用を有する薬物であっても、薬物の併用には慎重な配慮が必要であり、安易な併用は絶対に避けるべきであると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

薬物相互作用に関する薬理学的研究を抗炎症薬と adenyl 系化合物で行ったものである。

内容は 2 編よりなり、第 1 編では新らしい抗炎症薬である naproxen を主として他の抗炎症薬との相互作用を検討し、第 2 編では adenyl 系化合物が他の薬物の作用に種々の影響を与えることを証明している。

1. 下熱鎮痛抗炎症薬の薬物相互作用

naproxen は遅発性の炎症像に近いラットの adjuvant 関節炎に強い効果を示し、カラゲニン浮腫抑制効果も強力で、潰瘍形成の程度は aspirin や indomethacin よりはるかに弱い。

naproxen と他の抗炎症薬との相互作用を検討したところ、血管透過抑制作用は indomethacin aminopyrine と相加的であり、鎮痛作用は penylbutazon, aminopyrine, indomethacin と相乗的であった。

また下熱作用は正常でも、adjuvant 発熱に対しても naproxen と他の抗炎症薬では相加的であった。

さらに毒性の点では拮抗的であることが示された。

2. Adenyl 系化合物の薬物相互作用

adenyl 系, guanyl 系, cytidyl 系, uridyl 系 28 種について、hexobarbital, pentobarbital 催眠作用に対する影響を調べたところ、2', 3'-AMP, 3'-AMP に強い増強効果が認められた。しかしそれ以外の化合物では殆んど増強作用は認められなかった。

一方 thiopental に対する 3'-AMP の増強効果は脳中濃度が持続的であることを証明した。

以上より adenyl 化合物は他剤の脳内滞留時間を延長するためと考えられる。

次に L-Dopa との相互作用に関しては 2'AMP のみに増強効果が認められ、bemegride 中枢興奮作用では 2', 3'-AMP, 5'-AMP でも増強された。

また aminopyrine の下熱および鎮痛作用に対しても 2'-AMP, 3'-AMP で増強が認められた。

adenyl 化合物は、単独では中枢抑制的に作用するが、併用では中枢抑制作用も中枢興奮作用も増強することを確認した。

以上の如く薬物相互作用に関してきわめて有意義な知見を得ており、学位論文に価するものと認める。